

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Ano letivo 2014/2015

**TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO EM DOENTES NÃO  
ELEGÍVEIS PARA A REALIZAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA  
INTENSIVA: UMA REVISÃO**

Discente: Inês Filipa de Jesus Albano

Orientador: Dr.<sup>a</sup> Graça Luzia Vasconcelos Esteves

Local: Clínica Universitária de Hematologia

## **RESUMO**

O mieloma múltiplo é um distúrbio neoplásico hematológico que afeta principalmente os grupos etários mais avançados, sendo que dois terços dos doentes com esta patologia têm mais de 65 anos; espera-se um aumento da sua prevalência nesta faixa etária a médio prazo. A população mais idosa encontra-se sub-representada nos ensaios clínicos, o que faz com que os resultados neles obtidos possam não ser aplicáveis nesta subpopulação de doentes, com consequências ao nível dos resultados na prática clínica. Uma vez que a maioria dos doentes deste grupo não são considerados elegíveis para a realização de quimioterapia intensiva e subsequente transplante autólogo de células estaminais, torna-se importante perceber como distinguir quais são os doentes não elegíveis para este tipo de tratamento, qual é a importância da idade e da presença de comorbilidade no prognóstico e na resposta à terapêutica, e quais são as melhores alternativas terapêuticas aplicáveis a estes casos. Assim sendo, é objetivo desta revisão consolidar o conhecimento acerca dos critérios de elegibilidade para realização de quimioterapia intensiva e das perspectivas terapêuticas existentes para o mieloma múltiplo nestes doentes.

Palavras-chave: mieloma múltiplo, idosos, comorbilidade, tratamento, indução, manutenção

## **ABSTRACT**

Multiple myeloma is a hematologic neoplastic disorder that affects primarily the oldest age groups; two thirds of the patients are 65 years or older, predicting a prevalence increase in this age group on a medium term. The elder population is underrepresented on clinical trials, which sometimes makes the obtained data inapplicable in this subpopulation, with consequences regarding the obtained clinical results. Since the majority of this group is ineligible for high-dose chemotherapy and subsequent autologous stem-cell transplantation, it is important to understand how to differentiate the patients not eligible for this type of treatment, what is the importance of age and the presence of comorbidities regarding prognosis and response to the treatment, and what are the best therapeutic alternatives applicable to them. The purpose of this review is to consolidate the information about the eligibility criteria for high-dose chemotherapy and the existent therapeutic approaches of these myeloma patients.

Key-words: multiple myeloma, elderly, comorbidity, treatment, induction, maintenance

## INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo é um distúrbio plasmocitário, caracterizado por uma proliferação neoplásica monoclonal destas células no microambiente da medula óssea, com produção de uma paraproteína monoclonal, que leva ao aparecimento de danos em órgãos-alvo.<sup>1,2</sup> A sua etiologia não está totalmente esclarecida, embora se suspeite que a presença de obesidade e infecção pelos vírus HIV e HCV aumentem o risco de aparecimento da doença, e o elevado consumo de fruta e vegetais o diminuam, estando o papel da exposição à radiação ionizante ainda por esclarecer.<sup>3</sup>

O mieloma múltiplo representa 0,8% de todas as neoplasias<sup>4</sup>, sendo a segunda neoplasia hematológica mais frequente nos EUA.<sup>5</sup> É ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres, e é duas vezes mais frequente em afro-americanos; desconhece-se a causa para tais diferenças entre raças e sexos.<sup>6</sup> Esta patologia apresenta também uma distribuição geográfica heterogénea, tendo maior incidência na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e Europa, e menor incidência na Ásia e países em desenvolvimento.<sup>3</sup> A idade média de diagnóstico situa-se entre os 61 e os 62 anos (no sexo feminino e masculino, respetivamente), sendo rara em indivíduos com menos de 40 anos;<sup>5</sup> cerca de dois terços dos doentes têm mais de 65 anos de idade, esperando-se que a prevalência nesta faixa etária venha a aumentar num futuro próximo.<sup>7</sup>

Pensa-se que a maioria dos casos de mieloma múltiplo sintomático segue um modelo de desenvolvimento “*multi-step*”<sup>2</sup>, tendo origem num estado pré-neoplásico assintomático (gamapatia monoclonal de significado indeterminado) que posteriormente evolui para um estado neoplásico intermédio assintomático (mieloma múltiplo indolente), passando finalmente para o estado neoplásico e sintomático. Esta evolução ocorre a um ritmo de 1% por ano entre os estádios de gamapatia monoclonal de significado desconhecido e mieloma múltiplo indolente, e a um ritmo de 10% por ano nos primeiros 5 anos a seguir ao diagnóstico, 3% nos 5 anos seguintes, e 1,5% a partir dos 10 anos entre os estádios de doença latente e sintomática. Pensa-se que estes ritmos de progressão estejam relacionados com os tipos de doença citogenéticos subjacentes;<sup>6</sup> as mutações primárias mais precoces ocorrem no cromossoma 14 (q32,33), ocorrendo a translocação t[14;16][q32.33;23], que leva à disfunção dos genes MMSET (em todos os doentes) e FGFR3 (em 30% dos doentes). As mutações secundárias, que levam à progressão da doença, envolvem os genes MYC, NRAS, KRAS, FGFR3 e TP53, conferindo aos clones que as possuem agressividade e vantagem adaptativa.<sup>2</sup>

A existência de anormalidades genéticas leva a uma alteração da expressão das moléculas de adesão nas células do mieloma múltiplo, afetando subsequentemente as respostas aos estímulos de crescimento no microambiente medular. As células do mieloma múltiplo ligam-se ao estroma da medula óssea e à matriz extracelular através de moléculas de adesão de superfície; esta interação leva à ativação de várias vias de sinalização e de fatores de transcrição, bem como à inativação de genes supressores tumorais e de fatores reguladores do ciclo celular, estimulando o crescimento celular e sobrevivência, e promovendo a resistência aos fármacos e a migração das células neoplásicas para a medula óssea.<sup>2</sup>

Clinicamente, o mieloma múltiplo sintomático apresenta-se de variadas formas, sendo as suas manifestações mais comuns abreviadas no acrónimo CRAB – *Calcium elevation* (presente em 13% dos casos), *Renal insufficiency* (20-40% dos casos), *Anemia* (70% dos casos), *Bone disease* (58% dos doentes).<sup>1,8</sup> A anemia é maioritariamente normocítica e normocrômica, podendo ser assintomática ou manifestar-se por cansaço, dispneia de esforço ou angina<sup>1</sup>. A hipercalcemia pode manifestar-se de forma exuberante, através de confusão, desorientação, fraqueza muscular, obstipação, anorexia, poliúria e polidipsia, ou, em casos extremos, pode conduzir ao aparecimento de arritmias cardíacas e até mesmo levar ao coma, devendo-se sempre investigar outras etiologias que expliquem o quadro.<sup>1</sup> A lesão renal é multifatorial, podendo ter como causas a hipercalcemia, a deposição de cadeias leves ao nível do túbulo contornado distal ou do ducto coletor e o uso de fármacos nefrotóxicos<sup>2</sup>, podendo ser assintomática ou manifestar-se por oligúria ou urémia<sup>1</sup>. As lesões ósseas, detetáveis em cerca de 80% dos doentes na altura do diagnóstico, manifestam-se principalmente através de dor, e, em casos extremos, por fraturas patológicas subsequentes a trauma *minor*. Outras manifestações menos frequentes incluem uma maior suscetibilidade a infeções bacterianas (definida como mais de 2 episódios por ano) e hiperviscosidade sintomática (confusão, alterações visuais, cefaleias e vertigens).<sup>1</sup>

O diagnóstico de mieloma múltiplo sintomático é baseado nas *guidelines* do International Myeloma Working Group (IMWG), que definem como critérios necessários a presença de mais de 10% de plasmócitos clonais na medula óssea, ou plasmocitoma ósseo ou extra-medular (comprovado por biópsia) e um ou mais eventos definidores de mieloma, nomeadamente: danos nos órgãos-alvo (sintomas CRAB) e um ou mais biomarcadores de malignidade (60% ou mais plasmócitos clonais na medula óssea, *ratio* cadeias leves livres séricas envolvidas: não envolvidas igual ou superior a 100, mais de 1 lesão focal na ressonância magnética nuclear).<sup>9</sup>

O prognóstico dos doentes com mieloma depende de fatores relacionados com o doente (idade, comorbilidades, *performance status*), estadiamento, agressividade da doença e resposta à terapêutica.<sup>10</sup> O estadiamento pode ser efetuado através do uso dos critérios de Durie-Salmon ou dos critérios específicos para mieloma múltiplo do International Staging System (ISS), embora nenhum destes critérios seja útil na escolha da terapêutica. Os critérios de Durie-Salmon, criados em 1975, dividem os doentes em 6 estádios (3 estádios principais com 2 subgrupos cada), recorrendo a resultados analíticos (hemoglobina, cálcio e paraproteínas), à preservação da função renal e ao estudo radiográfico do esqueleto; contudo, devido à baixa sensibilidade das radiografias para deteção de lesões líticas (comparativamente com outros métodos mais avançados, como a RMN ou a TC), têm caído em desuso, sendo substituídos pelos critérios ISS<sup>3</sup>. Estes critérios baseiam-se nos níveis séricos de  $\beta$ 2-microglobulina e albumina, dividindo os doentes em 3 grupos de risco.<sup>11</sup>

Várias *guidelines* tentaram fornecer recomendações acerca de estratégias de tratamento adequadas ao risco. As *guidelines* mSMART<sup>8</sup> (Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy) necessitam de validação prospetiva, uma vez que se baseiam em experiência retirada da prática clínica e não em ensaios

randomizados;<sup>12</sup> as *guidelines* do IMWG recomendam a utilização dos critérios ISS associados ao estudo de alterações citogenéticas, nomeadamente t(4;14), del17p e ganho em 1q por FISH<sup>10</sup>. Estas alterações citogenéticas podem influenciar o tratamento: em doentes com t(4;14) e del17p, deve-se fazer uma administração prolongada de tratamento baseado em inibidores do proteossoma.<sup>12</sup>

## TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO

Desde a descoberta da doença, no século XIX, que as abordagens terapêuticas utilizadas têm sofrido uma grande evolução. No início, foram utilizados comprimidos de casca de laranja e ruibarbo, bem como flebotomias, aço, quinino e uretano para tratar a doença, com pouco sucesso.<sup>3,13</sup> O melfalano, ainda hoje utilizado, foi usado pela primeira vez com sucesso, em monoterapia, em 1958 por Nikolai Blokhin; em 1969, foi associado à prednisona por Alexanian, com um aumento da sobrevivência de 6 meses. A partir daí, foram testados novos esquemas terapêuticos, derivados do inicial, embora o esquema original (MP) tenha permanecido como *gold-standard* durante décadas.<sup>13</sup> Este panorama veio a alterar-se com a evolução técnica dos transplantes autólogos de células estaminais, que, associada à disponibilidade dos fatores estimuladores de crescimento de colónias de granulócitos<sup>12</sup> permitiram que em 1983 houvesse o primeiro caso de sucesso de aplicação da técnica neste contexto, conseguindo-se uma resposta completa em alguns casos, embora não se evitasse as recaídas ao fim de uma mediana de 19 meses.<sup>3,13</sup> No final dos anos 90, iniciou-se uma nova era na terapêutica do mieloma, com a introdução de novos fármacos. O primeiro foi a talidomida, que nos anos 60 foi utilizada como sedativo e antiemético, tendo sido retirada do mercado e reintroduzida posteriormente com outras indicações terapêuticas,<sup>3</sup> e que, em 1999, foi alvo do primeiro ensaio clínico dirigido para o seu uso no mieloma múltiplo; isto constituiu um marco na história do tratamento desta doença, por ter sido o primeiro novo agente a ser introduzido ao fim de 35 anos. Em seguida foi descoberto o bortezomib, que foi testado pela primeira vez num estudo de fase I dirigido ao mieloma múltiplo em 2002, e aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2003. A lenalidomida, análoga da talidomida, foi também testada pela primeira vez em 2002, tendo sido aprovada pela FDA em 2006.<sup>3,13</sup>

A evolução das abordagens terapêuticas levou a um aumento significativo da sobrevivência dos doentes mais novos, que não se verificou nos pacientes mais idosos (> 60 anos)<sup>14,15</sup>. Foi analisada a sobrevivência aos 5 anos em doentes com mieloma múltiplo nos EUA entre 2003 e 2007, e comparada com os dados correspondentes ao período entre 1998 e 2002; verificou-se que os doentes com menos de 45 anos tiveram o maior aumento de sobrevivência (16,6%), seguindo-se os doentes na faixa etária dos 45 e 49 anos (aumento de 11,7%) e os doentes entre os 55 e os 59 anos (aumento de 10,8%); nos doentes com mais de 75 anos, o aumento de sobrevivência foi praticamente negligenciável (3,3%); relativamente a diferenças entre sexos, verificou-se que sobrevivência aos 5 anos aumentou mais no sexo feminino (8,9% vs. 5,9%).<sup>16</sup> É importante não esquecer que os doentes mais idosos e vulneráveis estão sub-representados nos ensaios clínicos, o que faz com que os resultados destes estudos não sejam necessariamente aplicáveis nesta subpopulação.<sup>14</sup>

## DOENTES NÃO ELEGÍVEIS PARA QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

### CONSIDERAÇÕES GERAIS

A elegibilidade dos doentes para realização de quimioterapia intensiva (*high-dose chemotherapy*) e transplante autólogo de células estaminais sustentava-se, até há pouco tempo, em *cut-offs* baseados apenas na idade. Atualmente, foram reconhecidas as limitações associadas a esta forma de seleção, uma vez que a idade cronológica pode ser substancialmente diferente da idade biológica e a presença de comorbilidades, fragilidade e incapacidade influenciam a tolerância ao tratamento e a ocorrência de efeitos adversos.<sup>7</sup>

Os doentes não elegíveis para quimioterapia intensiva formam atualmente um grupo bastante heterogêneo. A elegibilidade para realização desta terapêutica tem por base um conjunto variado de critérios, nomeadamente a idade e a vulnerabilidade individual. Enquanto a idade é um critério com *cut-offs* que variam entre países e até entre *guidelines* (mais de 65 anos segundo a IMWG<sup>17</sup> e a EMN<sup>14</sup>, mais de 70 anos segundo a mSMART<sup>8</sup>), o conceito de vulnerabilidade é muitas vezes confundido com os conceitos de fragilidade (*frailty*), comorbilidade (*comorbidity*) e incapacidade (*disability*), sendo importante distingui-los.

A fragilidade é uma entidade com várias manifestações possíveis e sem um único sintoma ou sinal que seja isoladamente suficiente ou essencial para o estabelecimento de um diagnóstico; considera-se um indivíduo frágil se tiver 3 ou mais elementos de fragilidade, nomeadamente fraqueza, baixa resistência física, perda ponderal não intencional (mais de 4,5 kg no último ano), baixa atividade física e marcha lenta, definindo-se vários graus de fragilidade.<sup>14,18</sup> A comorbilidade é definida pela presença concomitante de mais do que 2 patologias diagnosticadas na mesma pessoa, com recurso a critérios globalmente aceites. De todos os componentes da vulnerabilidade, este é o mais utilizado nos índices de prognóstico, em associação com a idade. A incapacidade é definida por uma dificuldade ou dependência no desempenho das atividades da vida diária, incluindo cuidados pessoais essenciais e tarefas domésticas, e atividades importantes para a manutenção da qualidade de vida, podendo ter uma vertente física e outra mental.<sup>7,14</sup>

Cada uma destas componentes acarreta consequências e limitações importantes relacionadas com a abordagem terapêutica: a presença de fragilidade é um preditor independente de incapacidade e de outros *outcomes* adversos nos idosos, nomeadamente quedas, hospitalizações e mortalidade precoce, sendo que a intervenção farmacológica ou de outros tipos nesta vertente pode tornar possível a passagem do doente de um estado frágil para um não frágil<sup>18</sup>; a presença de comorbilidades está associada a um risco aumentado de interações medicamentosas devido a polimedicação, e de mortalidade, influenciando a sobrevivência e tendo um efeito independente do estado funcional e pouco impacto no comportamento da neoplasia em si; a incapacidade está associada a um maior risco de hospitalizações e mortalidade.<sup>14</sup>

Embora haja evidência para a importância prognóstica isolada da idade, comorbilidade, fragilidade e incapacidade nos *outcomes* de saúde, é importante referir que muitos pacientes têm 2 ou mais destes fatores, e isso tem um efeito cumulativo adverso no seu prognóstico. Salienta-se também que o impacto da idade no prognóstico é cada vez mais acentuado com o seu aumento.<sup>18</sup>

## ESCALAS DE COMORBILIDADE

Tradicionalmente, o estadiamento do mieloma múltiplo era baseado apenas nos critérios de Salmon-Durie ou nos critérios do International Staging System, referidos anteriormente, que se baseiam predominantemente em fatores de risco relacionados com a doença. Assim sendo, havia uma desvalorização dos fatores de risco relacionados com o doente, nomeadamente a existência de comorbilidades ou de disfunções orgânicas.<sup>19</sup> De modo a se conseguir fazer uma melhor definição do estado dos doentes e um plano terapêutico mais eficaz, minimizando os efeitos adversos associados, estes fatores devem ser considerados. Para isso, foram utilizadas escalas de comorbilidade que avaliam o peso relativo de cada comorbilidade no estado funcional do doente. Atualmente, já existem escalas adaptadas especificamente ao caso do mieloma múltiplo, embora também sejam utilizadas outras, mais dirigidas para outras patologias.<sup>20</sup> No caso do mieloma múltiplo, e dentro das comorbilidades avaliadas pelas várias escalas descritas abaixo, a presença de envolvimento renal é o fator mais influente na sobrevivência, seguido da presença de envolvimento pulmonar e de baixo resultado no *Karnofsky Performance Status* (KPS); a idade tem menos importância que os fatores já referidos, pelas razões anteriormente descritas.<sup>19</sup>

### *Charlson Comorbidity Index (CCI)*

Esta escala foi criada em 1984, e abrange 20 comorbilidades de variados sistemas, incluindo a idade, o envolvimento renal e o envolvimento pulmonar. É atribuída uma classificação de 1, 2, 3 ou 6 pontos, consoante o peso da comorbilidade presente, até uma pontuação máxima de 33.<sup>21</sup> Atualmente é muito utilizada em muitas patologias; contudo, é pouco específica para doenças hematológicas. Ainda assim, é significativa para a progressão livre de doença e é útil para a predição da ocorrência de toxicidade associada ao transplante e subsequentes hospitalizações prolongadas.<sup>19</sup>

### *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI)*

Esta escala foi criada em 2005, tendo por base a CCI. É primariamente focada nos doentes hematológicos, sendo muito usada em candidatos a transplante de células hematopoiéticas para avaliar a relevância prognóstica de 17 comorbilidades pré-transplante. Atribui-se 1, 2 ou 3 pontos, sendo a pontuação final a soma das classificações atribuídas, com pontuação máxima de 26 pontos.<sup>21</sup> Comparativamente à CCI, tem uma maior especificidade e sensibilidade, uma vez que permite uma melhor definição de comorbilidade, ao atribuir mais peso aos testes de função hepática e pulmonar, tendo portanto maior valor preditivo, e é significativa tanto para a sobrevivência livre de progressão como para a sobrevivência global. Tal como a anterior, também tem utilidade na predição de toxicidade associada a transplante.<sup>19</sup>

### *Kaplan-Feinstein Index (KFI)*

Esta escala foi criada em 1973, para avaliar comorbilidades e valor prognóstico em pacientes com diabetes mellitus, abrangendo 12 comorbilidades, não incluindo, contudo, a idade. Faz-se a atribuição de 1, 2 ou 3 pontos, consoante o peso relativo da comorbilidade em questão, sendo a pontuação final a classificação mais

alta atribuída a alguma das comorbilidades.<sup>21</sup> É pouco específica para doenças hematológicas, mas tem utilidade na avaliação da sobrevivência da população, uma vez que avalia o envolvimento renal e pulmonar e o desempenho do doente.<sup>19</sup>

#### Satariano Index (SI)

Esta escala foi criada em 1994, sendo mais dirigida para doentes com neoplasia da mama. Avalia 7 comorbilidades, e ao contrário das restantes escalas, não as diferencia consoante a sua importância prognóstica, fazendo com que todas as comorbilidades possuam o mesmo peso; também não avalia a sua gravidade. É atribuído 1 ponto a cada comorbilidade presente, sendo a pontuação final a soma dos pontos e a pontuação máxima 7.<sup>21</sup>

#### Freibourg Comorbidity Index (FCI)

Esta escala foi criada em 2011 especificamente para doentes com mieloma múltiplo; ao contrário das anteriores, que avaliavam um grande leque de comorbilidades, o que poderia dificultar a sua aplicação na prática clínica, a FCI avalia apenas a presença das 3 comorbilidades com maior valor prognóstico nesta doença: o envolvimento renal (TFG  $<30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>), a existência de um KPS inferior a 70 e a presença de doença pulmonar moderada a grave. É portanto uma escala de fácil aplicação e interpretação, que utiliza informação recolhida rotineiramente. O seu uso permite a definição de grupos de risco distintos, com 0, 1-2 ou 3 fatores de risco presentes, e consequentes diferenças substanciais na sobrevivência geral (118, 53 e 25 meses, respetivamente).<sup>19,22,23</sup>

#### Frailty Score (FS)

Esta escala foi desenvolvida em 2013, baseando-se na idade, no CCI, atividades da vida diária e atividades instrumentais da vida diária, e permitindo a classificação dos doentes segundo 3 grupos: *fit*, *unfit* e *frail*, sendo que cada um dos grupos vai ter abordagens terapêuticas diferentes, segundo esquemas *Go-Go* (doses completas), *Moderate-Go* (doses reduzidas) ou *Slow-Go* (doses ainda mais reduzidas). Durante o seu desenvolvimento, foi provado que a fragilidade é um fator prognóstico com maior relevância que a citogenética desfavorável. Esta escala ainda necessita de uma validação prospetiva.<sup>24</sup>

As escalas FCI, HCT-CI e KFI refletem melhor o *performance status* e a função orgânica dos doentes com mieloma múltiplo, sendo que a sua utilização leva à ocorrência de maiores diferenças entre a estratificação de alto e baixo risco; estas diferenças são menores se, por outro lado, forem usadas as escalas CCI e SI.<sup>19</sup>

### TERAPÊUTICA DE INDUÇÃO

Comparativamente com a terapêutica realizada aquando das recaídas, a terapêutica de indução tem maior impacto na sobrevivência dos doentes. Como referido anteriormente, a inclusão dos novos agentes na terapêutica de indução revolucionou os resultados obtidos com a terapêutica; a sua combinação com a quimioterapia convencional permitiu uma melhor ultrapassagem da heterogeneidade clonal da doença,



levando ao aumento da sobrevivência dos doentes.<sup>7</sup> No contexto específico dos doentes não elegíveis para quimioterapia intensiva, os esquemas mais utilizados na Europa são compostos por melfalano, prednisona e talidomida (MPT) e bortezomib, melfalano e prednisona (VMP).<sup>25</sup> Aquando do diagnóstico, a existência de sensibilidade tumoral à terapêutica pode aumentar a probabilidade e a duração de respostas profundas, e diminuir o risco de efeitos adversos. A obtenção de resposta completa e resposta completa *stringent* induz maiores períodos de sobrevivência livre de progressão e de sobrevivência global.<sup>7</sup>

### Esquemas terapêuticos existentes

#### Baseados em fármacos imunomoduladores

A talidomida e os seus análogos (lenalidomida e pomalidomida) formam uma classe farmacológica designada de fármacos imunomoduladores. Têm mecanismos de ação semelhantes, levando à ativação de sinais apoptóticos nas células neoplásicas, aumentando o número e a função das células Natural Killer (NK), e diminuindo a secreção de citocinas (IL-6, TNF-A, VEGF e IGF-1); em conjunto, estes mecanismos levam a uma diminuição da angiogénese, da resistência aos fármacos mediada pela adesão celular e das vias de sinalização do crescimento e proliferação celulares, enquanto promovem concomitantemente um aumento da resposta imune do hospedeiro e da apoptose. Contudo, a sua potência e o seu perfil de efeitos secundários apresentam algumas diferenças entre si.<sup>3</sup> Enquanto a talidomida apresenta frequentemente como efeitos adversos a neuropatia periférica, trombose venosa profunda, citopenia e fadiga, a lenalidomida, criada a partir da primeira de modo a ter uma maior eficácia e tolerabilidade, apresenta menos sintomas neurológicos e tromboembólicos mas maior mielossupressão,<sup>25</sup> e a pomalidomida, um imunomodulador de 3ª geração, tem como principal efeito adverso a mielossupressão, apresentando incidência muito baixa de neuropatia e de eventos tromboembólicos.<sup>26</sup>

#### *Talidomida*

##### TD

A combinação talidomida-dexametasona em alta dose (TD) foi comparada prospectivamente com a administração de dexametasona em alta dose, tendo apresentado taxas superiores de resposta parcial (63% vs. 41%) e tempo até progressão (22,6 meses vs. 6,5 meses); contudo, chegou-se à conclusão que também apresentava maior toxicidade.<sup>27</sup> Este esquema foi também comparado com a combinação melfalano-prednisona (MP), tendo sido superior em termos de taxas de resposta global (68% vs. 50%), mas obtendo semelhantes tempos de sobrevivência livre de progressão (16,7 vs. 20,7 meses) e tempo até progressão (21,2 vs. 29,1 meses), associado a inferior taxa de sobrevivência global, sendo que a diferença entre ambas foi significativamente maior nas faixas etárias mais avançadas (doentes com menos de 75 anos: 44,6 vs. 57,9 meses; doentes com mais de 75 anos: 19,8 vs. 41,3 meses). Além disso, foram relatadas mais mortes não relacionadas com o mieloma, principalmente por infeções e por eventos cardiovasculares.<sup>28</sup> Assim, a toxicidade associada às altas doses administradas de dexametasona<sup>7</sup> fazem com que este esquema não seja considerado uma das principais opções de primeira linha para estes doentes<sup>25,29</sup>. Contudo, pode ser uma

opção em doentes com lesão renal aguda ou em combinação com o bortezomib (VTD)<sup>30</sup>. A sua eficácia e tolerabilidade poderão ser aumentadas com a redução das doses de dexametasona ou com a escolha de outros esteroides.<sup>7</sup>

## MPT

A combinação melfalano-prednisona-talidomida (MPT) foi aprovada na Europa em 2008, sendo atualmente um dos *standards* do tratamento nesta população, tendo sido comparada com a combinação melfalano-prednisona (MP) em seis estudos randomizados.<sup>25</sup> Foi realizada uma meta-análise a partir destes seis estudos, incluindo 1685 doentes, que mostrou que, apesar da heterogeneidade dos ensaios (quer no que diz respeito às características dos doentes, quer quanto às doses e duração do tratamento), o esquema MPT levou a um aumento significativo quer do tempo de sobrevivência livre de progressão (20,3 vs. 14,9 meses, respetivamente), quer da sobrevivência global (39,3 vs. 32,7 meses)<sup>31</sup>. Outra meta-análise comprovou que havia uma grande incidência de efeitos adversos hematológicos e não hematológicos de grau 3-4 nos primeiros seis meses de tratamento com ambos os esquemas, sendo que estes eram mais frequentes nos doentes sob MPT ou com pior *performance status*; os mais comuns foram a infeção (13% com MPT e 9% com MP), neuropatia periférica (15% com MPT e 3% com MP) e a trombose venosa profunda (6% com MPT e 2% com MP), sendo que desde aí a incidência deste último tem vindo a diminuir, com a introdução de profilaxia antitrombótica sistemática nestes doentes. Em caso de ocorrência de neuropatia periférica, e uma vez que não existe profilaxia, é aconselhada a redução imediata da dose de talidomida, ou até mesmo a descontinuação do tratamento, caso a parestesia seja acompanhada de dor, défice motor ou interferência com as atividades diárias. Foram também relatados outros efeitos adversos associados à talidomida, nomeadamente citopénia e fadiga.<sup>32</sup>

Esta combinação é administrada por via oral e é custo-eficaz, sendo recomendada nas *guidelines* americanas e europeias, bem como nas do IMWG.<sup>25</sup>

## CTDa

A combinação ciclofosfamida-talidomida-dexametasona com calendarização atenuada (CTDa) foi alvo de comparação com MP num estudo randomizado (MRC Myeloma IX), com 849 doentes não elegíveis para transplante. CTDa obteve melhores taxas de resposta geral (63,8% vs. 32,6%), muito boa resposta parcial (16,9% vs. 1,7%) e resposta completa (13,1% vs. 2,4%) que MP, contudo não levou a diferenças significativas no tempo médio de sobrevivência livre de doença (13 meses vs. 12,4 meses,  $p = 0,1$ ) ou no tempo de sobrevivência global (33,2 meses vs. 30,6 meses,  $p = 0,24$ ). Este esquema está também associado a maior ocorrência de efeitos adversos de grau 3-4 (neuropatia periférica, obstipação, trombose venosa profunda). Ainda assim, os doentes com FISH favorável beneficiaram mais com este esquema e mostraram uma sobrevivência global superior.<sup>33</sup> Por estes motivos, e embora seja um regime administrado por via oral e custo-eficaz, não faz parte dos esquemas mais recomendados para esta população.<sup>25</sup>

## Rd e RD

O estudo ECOG E4A03, de fase III, que incluiu 445 doentes, avaliou a eficácia e a segurança dos esquemas terapêuticos compostos por lenalidomida e dexametasona de alta e baixa dose (RD e Rd, respetivamente). Os doentes submetidos a RD tiveram uma maior taxa de resposta global (79% vs. 68%) mas uma sobrevivência global ao fim de 1 ano mais baixa (87 vs. 96%), tanto em doentes mais jovens como em doentes com mais de 65 anos. Para além disso, RD foi associado a maiores taxas de descontinuação e de morte precoce e a uma maior incidência de efeitos adversos não hematológicos de grau 3-4, particularmente trombose venosa profunda (26% vs. 12%), infeções (16% vs. 9%), e fadiga (15% vs. 9%), tendo sido introduzida profilaxia antitrombótica com aspirina, heparina de baixo peso molecular ou varfarina. A taxa de sobrevivência global aos 3 anos em doentes com mais de 70 anos tratados com Rd que não receberam transplante foi de 70%, o que parece ser comparável ao atingido com VMP ou MPT.<sup>34</sup> Assim, a combinação oral de Rd é largamente usada nos Estados Unidos e é atualmente recomendada nas *guidelines* americanas e pelos peritos do IMWG, mas não está aprovada na Europa.<sup>25</sup>

Outros ensaios clínicos, com 1623 doentes não elegíveis para transplante (ensaio IFM07-01/MM020), compararam a combinação de Rd administrada até à progressão da doença ou intolerância (Rd continuado - Rdc), MPT administrado em 12 ciclos durante 72 semanas ou Rd administrado em 18 ciclos durante 72 semanas (Rd18). O ensaio revelou que a combinação de Rdc obteve melhores resultados, com um aumento significativo na sobrevivência global comparativamente ao MPT, tempos de sobrevivência livre de progressão superiores (Rdc: 25,5 meses; Rd18: 20,7 meses; MPT: 21,2 meses) e tempos de sobrevivência global aos 4 anos superiores (Rdc: 59,4%; Rd18: 55,7%; MPT: 51,4%).<sup>35</sup> Dado o aumento significativo na sobrevivência, a toxicidade relativamente aceitável e a facilidade de administração do Rd continuado, esta combinação poderá tornar-se num protocolo largamente usado nos doentes idosos num futuro próximo.<sup>25</sup>

## MPR e MPR-R

A combinação melfalano-prednisona-lenalidomida (MPR) foi alvo de um estudo de fase I/II com aumentos de dose, que incluiu 54 doentes, que receberam 9 ciclos de MPR a cada 6 semanas, seguidos de terapêutica de manutenção com lenalidomida (MPR-R)<sup>36</sup>; os resultados obtidos foram promissores, e levaram à realização de um estudo randomizado internacional (estudo MM015), que comparou os esquemas MPR, MPR-R e MP. Neste estudo, chegou-se à conclusão que MPR-R levou a uma maior taxa de resposta global comparativamente com MPR e MP (77 vs. 68 vs. 50%), uma redução do risco de progressão da doença em 66%, comparativamente com MP, e tempos medianos de sobrevivência livre de progressão superiores (31 meses com MPR-R vs. 14 e 13 meses nos braços MPR e MP, respetivamente), sendo este último mais evidente em doentes com idades entre os 65 e 75 anos de idade. Ainda assim, não houve diferenças significativas entre as taxas de sobrevivências globais dos três esquemas. A manutenção com lenalidomida foi bem tolerada, sem evidência de toxicidade cumulativa e baixas taxas de efeitos adversos, nomeadamente

neutropenia (5%), infecções (3%) e trombose venosa profunda (2%), sendo esta última taxa explicada pela realização de profilaxia antitrombótica.<sup>37</sup> A combinação MPR-R é considerada uma opção razoável nos doentes idosos com MM recentemente diagnosticado pelos peritos do IMWG; contudo, não é aprovada na Europa e não é largamente usada nos EUA, onde se prefere a combinação Rd.<sup>25</sup>

### Baseados em inibidores do proteossoma

#### *Bortezomib*

O NF- $\kappa$ B é um fator de transcrição que se encontra sobrerregulado nas células tumorais e estromais dos doentes com mieloma múltiplo. A ativação constitutiva do NF- $\kappa$ B nas células do mieloma desregula as vias do ciclo celular e da apoptose, enquanto que nas células do estroma leva à produção de citocinas (IL-6, BAFF) que causam a estimulação parácrina de células do mieloma, levando novamente a sobrerregulação da via do NF- $\kappa$ B. Nas células tumorais, existem duas vias NF- $\kappa$ B, sendo que ambas envolvem o proteossoma; o resultado final de ambas é a acumulação de NF- $\kappa$ B no núcleo.<sup>3</sup>

O bortezomib é um dipéptido que inibe o proteossoma 26S; este proteossoma desempenha um papel importante na proteólise intracelular de proteínas ubiquitinadas, estando envolvido no processamento de muitas proteínas que participam na progressão do ciclo celular e da sobrevivência. A inibição farmacológica do proteossoma leva a uma acumulação de proteínas, incluindo as proteínas inibitórias da via NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B), resultando em apoptose da célula tumoral. Assim, o principal mecanismo de ação do bortezomib passa pela inibição da degradação do I $\kappa$ B, embora também atue noutras vias através da proteólise de proteínas ubiquitinadas, para além das da via NF- $\kappa$ B, através de outros mecanismos diretos. Também inibe a reparação do ADN, ao clivar as suas enzimas de reparação, e ativa o p53. Este fármaco é utilizado em associação com agentes quimioterápicos tradicionais e com outros novos agentes, quer em doentes recentemente diagnosticados, quer na doença em recaída.<sup>3</sup>

#### VMP

A combinação bortezomib-melfalano-prednisona é um dos *standards* do tratamento nos doentes não elegíveis para a realização de quimioterapia intensiva. Em 2006, foi realizado um estudo em 60 doentes idosos com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado (estudo PETHEMA), com o objetivo de identificar a dose mais apropriada de bortezomib a associar ao esquema MP (fase I) e determinar a eficácia da combinação em termos de taxas de resposta (fase II). Os autores utilizaram uma dose de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, a administrar bissemanalmente por via endovenosa, e concluíram que a taxa de resposta obtida foi de 89%, incluindo 32% de resposta completa.<sup>38</sup> Estes resultados levaram ao desenvolvimento de um ensaio de fase III prospetivo e randomizado, que incluiu 682 doentes com mais de 65 anos não elegíveis para quimioterapia intensiva (estudo VISTA – Velcade as Initial Standard Therapy), tendo sido incluídos no braço MP, a realizar durante 9 ciclos de 6 semanas, 338 doentes, e no braço VMP 344 doentes, com a duração total de 54 semanas. Os autores concluíram que o esquema VMP levou a maiores taxas de resposta (30% vs. 4%), maiores tempos medianos até à progressão (24 meses vs. 16,6 meses) e maiores taxas de sobrevivência

global, tanto em doentes acima como abaixo dos 75 anos de idade. Este estudo também concluiu que, comparativamente com MP, VMP levou a uma redução do risco de mortalidade de 31%, e teve uma maior taxa de descontinuação por efeitos adversos (34%) e de toxicidade, sendo os efeitos adversos mais frequentes a neutropenia (40%), trombocitopenia (37%), neuropatia periférica (17%) e infeções (10%).<sup>39</sup>

Os resultados obtidos levaram à aprovação da combinação VMP pelas autoridades europeias em 2008, sendo atualmente recomendada nas *guidelines* americanas e europeias e no consenso IMWG.<sup>25</sup>

### Variantes da combinação VMP

Uma das variantes da combinação anteriormente referida passa pela alteração da posologia do bortezomib, preferindo-se a administração semanal do fármaco. Esta posologia foi posteriormente testada prospetivamente em dois estudos neste contexto específico<sup>41,42</sup>, concluindo-se que houve uma redução dos efeitos adversos, nomeadamente da neuropatia periférica de grau 3-4 (que passou de 17% para 8%, segundo o estudo espanhol), sem haver alterações na eficácia.<sup>41</sup> Ainda assim, é importante ressaltar que as *guidelines* atualmente disponíveis não são totalmente explícitas no que diz respeito às dosagens a administrar, à sua frequência ou ao número de ciclos a realizar em cada caso, havendo apenas uma tendência a aconselhar a administração semanal e por via subcutânea nos doentes *unfit*.<sup>8,14,17</sup> Existe, portanto, uma grande variação entre centros onde se realiza este tipo de tratamento, no que diz respeito a este esquema.

Outra variante foi testada no ensaio espanhol já referido, com 260 doentes, onde se substituiu o melfalano do regime VMP por talidomida (combinação VTP) e se comparou prospetivamente ambos os esquemas. A combinação VTP foi associada a taxas de resposta e *outcomes* de sobrevivência semelhantes aos obtidos com VMP; contudo, também foi associada a maior gravidade dos efeitos adversos e a maior taxa de descontinuações.<sup>41</sup>

Um estudo italiano criou outra variante, ao associar o esquema VMP à talidomida (9 ciclos de 5 semanas), e adicionando uma manutenção semanal com talidomida e bortezomib durante 2 anos (esquema VMPT-VT). Este esquema foi comparado com a combinação original, tendo obtido melhores taxas de resposta completa (38% vs. 24%) e maiores taxas de sobrevivência livre de progressão em 3 anos (56% vs. 41%); contudo, esta melhoria foi maioritariamente descrita em doentes *fit* com idades entre os 65 e os 75 anos. Os resultados atualizados deste ensaio mostraram que a sobrevivência global ao fim de 5 anos foi maior com VMPT-VT do que com VMP (61% vs. 51%).<sup>43</sup> Apesar dos resultados positivos e das recomendações por parte do IMWG, este regime de 4 fármacos seguido de 2 anos de manutenção não é usado rotineiramente como terapêutica de 1ª linha nos doentes idosos.<sup>25</sup>

### VCD e VRD

As combinações de bortezomib com ciclofosfamida e dexametasona (VCD) e com lenalidomida e dexametasona (VRD) não foram ainda avaliadas em ensaios randomizados de fase III; contudo, os resultados atualmente disponíveis mostram que a adição de ciclofosfamida não adiciona custo ou toxicidade

significativa à combinação VD, e permite uma administração semanal em vez de bissemanal do bortezomib.<sup>44</sup> Um estudo randomizado de fase II mostrou que VCD e VRD têm atividade semelhante, embora VCD seja a opção mais custo-eficaz.<sup>45</sup> Apesar da falta de dados de fase III, ambos os regimes são recomendados pela IMWG e pelas *guidelines* americanas.<sup>25</sup>

## TERAPÊUTICAS DE MANUTENÇÃO

A ocorrência de recorrência após uma resposta máxima à terapêutica de indução é praticamente inevitável nos doentes com mieloma múltiplo; assim, é importante ponderar o uso de estratégias terapêuticas que prolonguem o controlo da doença.<sup>25</sup> Nos doentes não elegíveis para quimioterapia intensiva, para além da eficácia, deve-se ponderar também a tolerabilidade e a conveniência da terapêutica.<sup>46</sup> Têm sido investigadas terapêuticas de manutenção baseadas nos novos agentes, com bons resultados ao nível dos tempos de sobrevivência livre de progressão. Ainda assim, a sua administração no contexto dos doentes não elegíveis para quimioterapia intensiva ainda não é rotineiramente utilizada, não estando aprovada na Europa.<sup>12</sup>

### Manutenção com talidomida

A eficácia da terapêutica de manutenção com talidomida foi testada em três estudos<sup>47-49</sup>, que compararam os esquemas MPT-T (indução com MPT seguida de manutenção com talidomida) e MP (indução com MP, sem manutenção); em todos eles houve um aumento do tempo até à progressão e da sobrevivência livre de progressão, mas apenas um mostrou um aumento significativo na sobrevivência global associado à terapêutica de manutenção (MPT-T: 40 meses vs. MP: 31 meses). Contudo, a incidência de neuropatia periférica de grau igual ou superior a 2 foi muito elevada (54%).<sup>49</sup>

O estudo MRC Myeloma IX,<sup>50</sup> referido anteriormente, também incluiu manutenção com talidomida, tendo concluído que houve um aumento na sobrevivência livre de progressão com o seu uso,<sup>17</sup> embora não se verificasse um prolongamento significativo da sobrevivência global;<sup>46</sup> a sobrevivência global mais baixa foi observada nos doentes a realizar terapêutica de manutenção com citogenética adversa, levantando-se assim a questão da seleção clonal na doença de alto risco.<sup>17</sup> Por outro lado, a terapêutica teve uma baixa tolerabilidade, nomeadamente devido à ocorrência elevada de neuropatia periférica.<sup>46</sup>

Assim, concluiu-se que a terapêutica de manutenção com talidomida não é uma boa opção nestes doentes devido à baixa tolerabilidade e deterioração da qualidade de vida dos doentes.<sup>46</sup>

### Manutenção com lenalidomida

O ensaio MM015, referido anteriormente, avaliou a eficácia da manutenção com lenalidomida após indução com o esquema MPR, tendo chegado à conclusão que esta levou a um aumento significativo do tempo de sobrevivência livre de progressão, comparativamente com a indução com o mesmo esquema sem a realização de manutenção (MPR-R: 31 meses vs. MPR: 12 meses), não tendo, contudo, levado a diferenças significativas na sobrevivência global. Estes benefícios foram principalmente evidentes nos doentes entre os 65 e os 75 anos de idade; verificou-se também uma baixa ocorrência de efeitos adversos.<sup>37</sup> Apesar destes

bons resultados, e embora neste grupo particular de doentes a incidência deste problema seja muito baixa, é importante não esquecer o fato de a administração de lenalidomida durante longos períodos de tempo estar associada a um maior risco de ocorrência de segundas neoplasias primárias,<sup>17,25</sup> nomeadamente leucemias agudas e síndromes mielodisplásicas. Por outro lado, não foram realizados estudos acerca da qualidade de vida durante a realização desta terapêutica, o que seria importante para avaliar o seu impacto neste aspeto. Estão em curso outros ensaios, que pretendem avaliar o papel deste fármaco na terapêutica de manutenção quer em monoterapia, como o ensaio acima referido, quer em associação com a dexametasona (como o ensaio MM020), quer em associação com a prednisona.<sup>46</sup>

### Manutenção com bortezomib

O estudo espanhol referido anteriormente que comparou a eficácia dos esquemas VMP e VTP incluiu uma fase de manutenção com VT ou VP. A administração desta terapêutica de manutenção levou a um aumento da taxa de resposta completa, sendo que VT obteve melhores resultados que VP em termos de resposta completa (46% vs. 39%), sobrevivência livre de progressão (39 meses vs. 32 meses) e sobrevivência global ao fim de 5 anos (69% vs. 50%). Ambos os regimes foram bem tolerados, embora VT apresentasse uma maior ocorrência de neuropatia periférica (9% vs. 3%).<sup>51</sup>

O estudo italiano referido anteriormente que comparou a eficácia de VMPT e de VMP incluiu terapêutica de manutenção com VT associada ao esquema VMPT. A realização desta manutenção levou a um aumento da taxa de resposta completa, do tempo de sobrevivência livre de progressão (37 vs. 27 meses) e da taxa de sobrevivência global ao fim de 5 anos (61% vs. 51%). Esta terapêutica de manutenção foi bem tolerada, com baixa ocorrência de efeitos adversos de grau 3-4, quer hematológicos, quer neurológicos;<sup>43,46</sup> contudo, apresenta o inconveniente de ser administrada por via endovenosa.<sup>25</sup> Em 2011, a administração por via subcutânea foi testada em doentes com mieloma múltiplo refratário, com sucesso, mantendo a eficácia comparativamente com a via endovenosa, e diminuindo o risco de ocorrência de neuropatia periférica;<sup>40</sup> desde a publicação deste estudo, e tendo em conta as vantagens associadas a esta via de administração, a administração do bortezomib por via subcutânea passou a estar disponível em todos os centros de tratamento de doentes com mieloma múltiplo,<sup>40</sup> por ser considerada como uma boa opção para terapêutica prolongada.<sup>25</sup> Estão neste momento a decorrer vários ensaios para consolidar o papel do bortezomib na terapêutica de manutenção.<sup>46</sup>

### OPÇÕES TERAPÊUTICAS, CONSOANTE O GRAU DE CO-MORBILIDADES EXISTENTES

A decisão da intensidade a utilizar no tratamento de um doente idoso com mieloma múltiplo é um dilema complexo. Esta tomada de decisão deve ter como base o conhecimento dos benefícios e dos potenciais efeitos nefastos associados a cada terapêutica e da esperança de vida estimada para cada doente específico na presença e na ausência da doença. No caso dos doentes idosos, não elegíveis para quimioterapia intensiva, a maximização da resposta e da sobrevivência pode ter tanta importância quanto as suas expectativas acerca da qualidade de vida e da manutenção de independência física e intelectual.<sup>18,52</sup>

A existência de comorbilidades, incapacidade ou fragilidade, associada às alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento, têm implicações importantes no tratamento destes doentes, não devendo ser descuradas.<sup>14</sup> Assim, é importante que os esquemas terapêuticos utilizados sejam adaptados a estes fatores individuais. Várias *guidelines* sugerem que os doentes com mais do que um fator de risco devem ser submetidos a terapêutica de doses reduzidas, podendo esta até ser suspensa em caso de ocorrência de efeitos adversos de grau 3-4.<sup>12</sup> (ver Anexo 2) Outra recomendação baseia-se na classificação obtida na *Frailty Score*, anteriormente referida, dividindo os doentes em três grupos; assim, os doentes *fit* devem realizar esquemas “Go-Go”, ou seja, com doses completas de fármaco; os doentes *unfit* devem realizar esquemas “Moderate-Go”, ou seja, esquemas de dose reduzida; e finalmente, os doentes *frail* devem realizar esquemas “Slow-Go”, com doses ainda mais reduzidas (ver Anexos 3 e 4). Esta abordagem leva a menores taxas de ocorrência de efeitos adversos e melhor tolerabilidade.<sup>12,53</sup>

## AGRADECIMENTOS

À Dr<sup>a</sup>. Graça Esteves, pela sua preciosa colaboração, disponibilidade, atenção e profissionalismo, indispensáveis para a elaboração deste trabalho.

Ao Professor Doutor João Forjaz Lacerda, por ter aceitado o pedido de realização deste trabalho na Clínica Universitária de Hematologia.

Aos meus familiares e amigos mais próximos, pelo apoio incondicional durante esta fase.

## BIBLIOGRAFIA

1. Eslick R, Talaulikar D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Aust. Fam. Physician*. 2013;42(10):684–688.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med*. 2011;364:1046–1060.
3. Moehler T, Goldschmidt H. Multiple Myeloma. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>; acessado a 15 de Janeiro de 2015.
5. Raab M, Podar K, Breitkreutz I, Richardson P, Anderson K. Multiple myeloma. *Lancet*. 2009;374(9686):324–39.
6. Rajkumar SV, Tefferi A. Multiple Myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol*. 2014;89(10):998–1009.
7. Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Rev*. 2013;27(3):133–42.
8. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin. Proc*. 2013;88(4):360–76.



9. Rajkumar SV, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–e548.
10. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim C-S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(2):269–77.
11. Greipp PR, San-Miguel JF, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(15):3412–20.
12. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies in 2014. *Oncologist.* 2014;19:829–844.
13. Kyle RA, Rajkumar SV. ASH 50th anniversary review Multiple myeloma. 2014;111(6):2962–2973.
14. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood.* 2011;118(17):4519–29.
15. Klepin HD, Hurd DD. Autologous transplantation in elderly patients with multiple myeloma: are we asking the right questions? *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(9):585–92.
16. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvements in Survival of Older Adults with Multiple Myeloma: Results of an Updated Period Analysis of SEER Data. *Oncologist.* 2011;16:1600–1603.
17. Palumbo A, Rajkumar SV, San-Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management , Treatment , and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(6):587–600.
18. Tuchman S a, Shapiro GR, Ershler WB, et al. Multiple myeloma in the very old: an IASIA conference report. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014;106(5):1–9.
19. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J.* 2011;1(9):e35.
20. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2014;99(2):232–42.
21. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM–comorbidity score - Supplementary Tables. *Blood Cancer J.* 2011;1(9):3–6.
22. Kim SM, Kim MJ, Jung HA, et al. Comparison of the Freiburg and Charlson comorbidity indices in predicting overall survival in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Biomed Res. Int.* 2014;2014:11.
23. Kleber M, Ihorst G, Gross B, et al. Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 multiple myeloma patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(5):541–51.
24. Larocca A, Bringhen S, Evangelista A, et al. A simple score, based on geriatric assessment, improves prediction of survival, and risk of serious adverse events in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood.* 2013;122:687a.

25. Moreau P, Hulin C, Facon T. Frontline Therapy for Patients with Multiple Myeloma not Eligible for Stem Cell Transplantation. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2014;28:829–838.
26. Chanan-Khan a a, Swaika a, Paulus a, et al. Pomalidomide: the new immunomodulatory agent for the treatment of multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2013;3(9):e143.
27. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(13):2171–2177.
28. Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Hematology.* 2009;113(15):3435–3442.
29. Yaqub S, Ballester G, Ballester O. Frontline therapy for multiple myeloma: a concise review of the evidence based on randomized clinical trials. *Cancer Invest.* 2013;31(8):529–537.
30. Ria R, Reale A, Vacca A. Novel agents and the new therapeutic approaches for treatment of multiple myeloma. *World J. Methodol.* 2014;4(2):73–91.
31. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from six randomized clinical trials. 2011;118(5):1239–1248.
32. Palumbo A, Waage A, Hulin C, et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: A meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica.* 2013;98(1):87–94.
33. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. 2014;118(68454111):1231–1238.
34. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):29–37.
35. Benboubker L, Dimopoulos M, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(10):906–917.
36. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: A report from the GIMEMA - Italian Multiple Myeloma Network. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(28):4459–4465.
37. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(19):1759–1769.
38. Mateos M-V, Hernández J-M, Hernández M-T, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood.* 2006;108(7):2165–2172.
39. Miguel JFS, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(4):448–455.

40. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):431–440.
41. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):934–941.
42. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood.* 2010;116(23):4745–4753.
43. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(34):5101–5109.
44. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2012;115(16):3416–3417.
45. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 2012;119(19):4375–4382.
46. Mateos M-V, Leleu X, Palumbo A, San-Miguel JF. Initial treatment of transplant-ineligible patients in multiple myeloma. *Expert Rev. Hematol.* 2014;7(1):67–77.
47. Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010;116(9):1405–1412.
48. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Biomed Res. Int.* 2008;112(8):3107–3114.
49. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(19):3160–3166.
50. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma : MRC Myeloma IX results and meta-analysis The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma : MRC Myeloma IX results and meta-analysis. 2012;119(1):7–15.
51. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood.* 2012;120(13):2581–2588.
52. Wildes TM, Rosko A, Tuchman SA. Multiple Myeloma in the Older Adult : Better Prospects , More Challenges. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(24):2531–2540.
53. Palumbo A. Tailoring Multiple Myeloma Therapy for Special Populations. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13 (suppl :S1–4a.

Anexo 1 – Regimes terapêuticos mais utilizados no mieloma múltiplo recentemente diagnosticado<sup>2</sup>

Table 2. Commonly Used Therapy Regimens in Newly Diagnosed Multiple Myeloma.

Regimen	Schedule	Complete Response Rate after Induction %	Progression-free Survival	Overall Survival	Serious Toxic Effects Occurring in ≥10% of Patients
Bortezomib–dexamethasone	Bortezomib: 1.3 mg/m <sup>2</sup> given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11 every 3 wk for a total of 4–8 cycles; dexamethasone: 40 mg/day given orally on days 1–4 and 9–12 every 3 wk for a total of 4–8 cycles <sup>53</sup>	21*	Median, 36 mo	At 3 yr, 81%	Infection (10%)
Bortezomib–dexamethasone–cyclophosphamide	Bortezomib: 1.3 mg/m <sup>2</sup> given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11 every 4 wk for a total of 4–12 cycles; dexamethasone: 40 mg/day given orally on days 1–4, 9–12, and 17–20 or on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 every 4 wk for a total of 4–12 cycles; cyclophosphamide: 300 mg/m <sup>2</sup> given orally on days 1, 8, 15, 22 every 4 wk for a total of 4–12 cycles <sup>56</sup>	46*	Not reported	Not reported	Thrombocytopenia (25%), neutropenia (13%), anemia (12%), hyperglycemia (13%)
Bortezomib–dexamethasone–lenalidomide	Bortezomib: 1.3 mg/m <sup>2</sup> given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11 every 3 wk for a total of 4–8 cycles; dexamethasone: 20 mg/day given orally on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 every 3 wk for a total of 4–8 cycles; lenalidomide: 25 mg/day given orally on days 1–14 every 3 wk for a total of 4–8 cycles <sup>58</sup>	29	At 18 mo, 75%	At 18 mo, 97%	Lymphopenia (14%)
Lenalidomide–dexamethasone	Lenalidomide: 25 mg/day given orally on days 1–21 every 4 wk for a total of 4 cycles or until progression or intolerance; dexamethasone: 40 mg/day given orally on days 1, 8, 15, 22 every 4 wk for a total of 4 cycles or until progression or intolerance <sup>54</sup>	24†	Median, 25 mo	At 1 yr, 96%	Neutropenia (20%), deep-vein thrombosis (12%)
Melphalan–prednisone–thalidomide	Melphalan: 0.15 mg/kg given orally on days 1–7 every 4 wk for a total of 6 cycles <sup>66</sup> or 0.25 mg/kg on days 1–4 every 6 wk for a total of 12 cycles <sup>67</sup> ; prednisone: 1.5 mg/kg given orally on days 1–7 every 4 wk for a total of 6 cycles <sup>66</sup> or 2 mg/kg on days 1–4 every 6 wk for a total of 12 cycles <sup>67</sup> ; thalidomide: 100 mg/day given orally continuously until progression or intolerance <sup>66</sup> or 200 mg/day continuously for a total of 12 cycles of 6 wk <sup>67</sup>	13–16	Median, 22–28 mo	Median, 45–52 mo	Neutropenia (16–50%), deep-vein thrombosis (12%), peripheral neuropathy (6–10%), infection (10–13%)
Melphalan–prednisone–bortezomib	Melphalan: 9 mg/m <sup>2</sup> given orally on days 1–4 every 5–6 wk for a total of 9 cycles <sup>73,76</sup> ; prednisone: 60 mg/m <sup>2</sup> given orally on days 1–4 every 5–6 wk for a total of 9 cycles <sup>73,76</sup> ; bortezomib: 1.3 mg/m <sup>2</sup> given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (cycles 1–4) and on days 1, 8, 22, 29 (cycles 5–9) every 6 wk for a total of 9 cycles <sup>73</sup> or 1.3 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8, 15, 22 every 5 wk for a total of 9 cycles <sup>76</sup>	24–30	Median, 22–27 mo	At 2 yr, 85–87%	Neutropenia (28–40%), thrombocytopenia (20–37%), anemia (10–19%), peripheral sensory neuropathy (5–14%)
Melphalan–prednisone–lenalidomide	Melphalan: 0.18 mg/kg given orally on days 1–4 every 4 wk for a total of 9 cycles; prednisone: 2 mg/kg given orally on days 1–4 every 4 wk for a total of 9 cycles; lenalidomide: 10 mg/day given orally on days 1–21 every 4 wk for a total of 9 cycles; by the 10th cycle, maintenance with lenalidomide at 10 mg/day on days 1–21 every 4 wk until progression or intolerance <sup>47</sup>	16	At 2 yr, 55%	At 2 yr, 82%	Neutropenia (71%), anemia (24%), thrombocytopenia (38%), infection (10%)

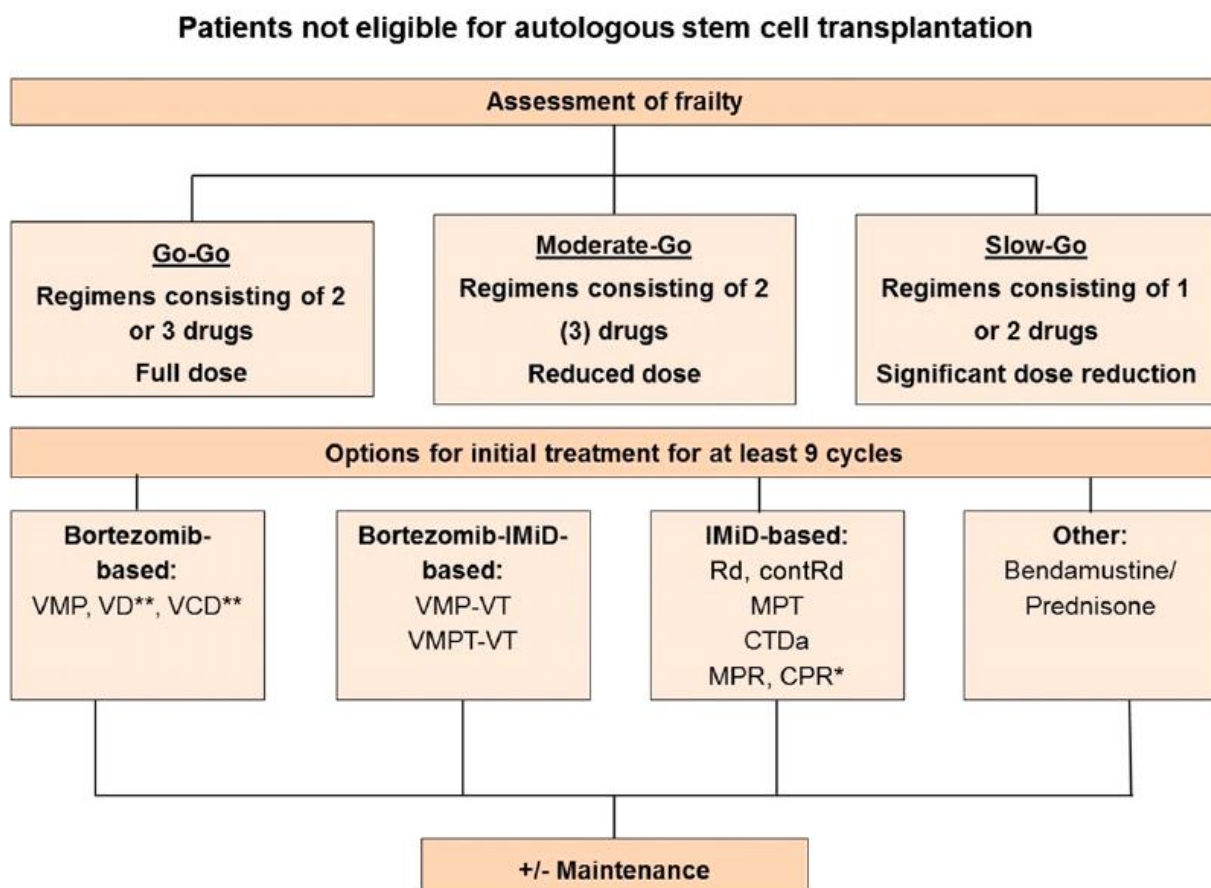
\* In these trials, the response is reported as immunofixation-negative complete response plus immunofixation-positive complete response.

† In this trial, the response is reported as immunofixation-negative complete response plus very good partial response.

Anexo 2 – Reduções de dose sugeridas para os ajustes relacionados com a idade em doentes com mieloma múltiplo<sup>2</sup>

**Table 3. Suggested Age-Adjusted Dose Reduction in Patients with Multiple Myeloma.**

Drug	Age <65 Yr	Age 65–75 Yr	Age >75 Yr
Dexamethasone	Dose of 40 mg/day given orally on days 1–4, 15–18 every 4 wk; or 40 mg/day given orally on days 1, 8, 15, 22 every 4 wk <sup>54</sup>	Dose of 40 mg/day given orally on days 1, 8, 15, 22 every 4 wk <sup>54</sup>	Dose of 20 mg/day given orally on days 1, 8, 15, 22 every 4 wk <sup>95</sup>
Melphalan	Dose of 0.25 mg/kg given orally on days 1–4 every 6 wk <sup>67</sup>	Dose of 0.25 mg/kg given orally on days 1–4 every 6 wk <sup>67</sup> ; or 0.18 mg/kg given orally on days 1–4 every 4 wk <sup>47</sup>	Dose of 0.18 mg/kg given orally on days 1–4 every 6 wk; or 0.13 mg/kg given orally on days 1–4 every 4 wk
Cyclophosphamide	Dose of 300 mg/m <sup>2</sup> given orally on days 1, 8, 15, 22 every 4 wk <sup>56</sup>	Dose of 300 mg/m <sup>2</sup> given orally on days 1, 8, 15, every 4 wk <sup>43</sup> ; or 50 mg/day given orally on days 1–21 every 4 wk	Dose of 50 mg/day given orally on days 1–21 every 4 wk; or 50 mg every other day given orally on days 1–21 every 4 wk
Thalidomide	Dose of 200 mg/day given orally continuously <sup>67,69</sup>	Dose of 100 mg/day <sup>66</sup> or 200 mg/day <sup>67,69</sup> given orally continuously	Dose of 50 mg/day <sup>43</sup> to 100 mg/day <sup>66,70</sup> given orally continuously
Lenalidomide	Dose of 25 mg/day given orally on days 1–21 every 4 wk <sup>54,81,82</sup>	Dose of 15–25 mg/day given orally on days 1–21 every 4 wk <sup>54,81,82</sup>	Dose of 10–25 mg/day given orally on days 1–21 every 4 wk <sup>54,81,82</sup>
Bortezomib	Dose of 1.3 mg/m <sup>2</sup> given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11 every 3 wk <sup>73,79</sup>	Dose of 1.3 mg/m <sup>2</sup> given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11 every 3 wk <sup>73,79</sup> ; or 1.3 mg/m <sup>2</sup> given as bolus intravenous infusion on days 1, 8, 15, 22 every 5 wk <sup>76</sup>	Dose of 1.0–1.3 mg/m <sup>2</sup> given as bolus intravenous infusion on days 1, 8, 15, 22 every 5 wk <sup>76</sup>



	Patient status assessment		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age (score 0–1–2)</li> <li>• ADL (score 0–1)</li> <li>• IADL (score 0–1)</li> <li>• Charlson comorbidity score (score 0–1)</li> </ul>		
	Fit Additive total score = 0	Unfit Additive total score = 1	Frail Additive total score ≥ 2
	Go-go Full-dose regimens	Moderate-go Reduced-dose regimens	Slow-go Further reduced-dose
	Dose level 0	Dose level –1	Dose level –2
Lenalidomide Bortezomib Dexamethasone Cyclophosphamide	25 mg/day 1.3 mg/m <sup>2</sup> per week 40 mg/week 300 mg/m <sup>2</sup> days 1,8,15	15 mg/day 1.0 mg/m <sup>2</sup> per week 20 mg/week 50 mg/day	10 mg/day 1.3 mg/m <sup>2</sup> every other week 10 mg/week 50 mg/qod

**Figure 3.** Treatment algorithm for elderly patients with myeloma (adapted from [104]).

Abbreviations: ADL, activities of daily living; IADL, instrumental activities of daily living; qod, every other day.